

精神类药物 LC-MS/MS 检测标准化方法学的建立与临床应用专家共识

中国药理学学会治疗药物监测研究专业委员会,中国优生优育协会精准检验工委,天津药理学学会

中图分类号 R927.2 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)06-0641-08

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.06.001



摘要 该专家共识系统阐述了精神类药物液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS)检测标准化方法学的建立与临床应用路径。针对精神类药物联合用药普遍、极性差异显著、原药/代谢产物区分难及浓度范围跨度大等特点,该共识提出以 LC-MS/MS 检测为“金标准”,规范了样本采集、前处理方法、校准品溯源及质量控制等关键环节的操作流程和技术要求。

关键词 液相色谱-串联质谱法;精神类药物;治疗药物监测;方法学标准化;质量控制

Expert Consensus on the Establishment and Clinical Application of Standardized Methodology for LC-MS/MS Detection of Psychotropic Drugs

Division of Therapeutic Drug Monitoring of Chinese Pharmacological Society, Precision Inspection Working Committee of Chinese Association for Improving Birth Outcome and Child Development, Tianjin Pharmacological Society

ABSTRACT This expert consensus systematically elaborates the establishment and clinical application pathway for the standardized methodology for liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) detection of psychotropic drugs. Considering the characteristics of common use in drug combinations, significant difference in polarities, difficulty in distinguishing original drugs and metabolites, and wide span in concentration ranges of psychotropic drugs, this consensus proposes LC-MS/MS as the “gold standard”, which has standardized the operation procedures and technical requirements for key processes such as sample collection, pretreatment method, calibration traceability and quality control.

KEYWORDS LC-MS/MS; Psychotropic drugs; Therapeutic drug monitoring; Methodological standardization; Quality control

1 背景

近年来,精神类疾病在我国的患病率呈现持续增长趋势,以抗精神病药、抗抑郁药及心境稳定剂为代表的神经精神类药物仍是临床干预的核心手段。此类药物普遍存在药动学特征复杂、治疗窗窄以及患者间个体差异显著等问题,导致常规剂量方案难以实现精准调控。此背景下,基于血药浓度检测的治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)技术已成为个体化用药指导的重要技术手段。近年来,国内外均发布了相关指南和专家共识,如欧洲神经精神药理学与药物精神病学协会(AGNP)发布的《神经精神药理学治疗药物监测共识指南:2017版》,以及中国药理学学会治疗药物监测研究专业委员会发布的《中国精神科治疗药物监测临床应用专家共识(2022年版)》。这些指南和共识为 TDM 在精神科的临床应

用提供了详细的指导和建议。

由于精神类药物有自身的应用特点,相应的 TDM 技术和方法学也有特殊的要求。

(1) 药物种类丰富且联合用药常见,常有联合检测的需求:精神类药物涵盖了抗精神病药、抗抑郁药、抗焦虑药、心境稳定剂等多种不同类别。由于精神疾病的复杂性,临床实践中常采用联合用药策略,将不同类型的精神类药物搭配使用,以实现更佳的治疗效果,并降低不良反应发生风险。这种联合用药的策略使得在进行药物浓度监测时,往往需要同时检测多种不同药物的血药浓度,增加了监测的复杂性和技术要求^[1]。

(2) 药物的极性存在明显差异,前处理和检测器需满足多种极性特性:精神类药物中,既有极性较高、亲水性强的药物(如左乙拉西坦、普瑞巴林),也有极性较低、脂溶性偏强的药物(如阿立哌唑)。对于这些极性差异显著的药物,为实现准确且高效的检测,需在提取与分离阶段选择适配度较宽的溶剂或吸附剂,并在检测阶段选择光谱法或灵敏度与分辨率较高且离子化方式适配的液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS)。

(3) 实施 TDM 时,需要区分结构高度相似的原药与代谢产物:部分精神类药物,如利培酮的代谢产物 9-羟利培酮同样

* 王岩萍,主管药师。研究方向:精神科治疗药物临床应用及个体化治疗。E-mail:wang.yanping.1986@163.com

通信作者 1:李洁,主任医师。研究方向:精神类疾病的生物标志物及临床应用。E-mail:jieli@tmu.edu.cn

通信作者 2:张继华,主任技师。研究方向:治疗药物浓度检测、药物基因组学、医学精准检验、微生物。E-mail:zhangjihua@tmu.edu.cn

具备药理活性,对治疗效果发挥关键作用,因此,TDM 需同时检测原药及代谢产物的浓度。然而,由于代谢产物与原药结构高度相似,传统的免疫法因特异性不足难以准确区分两者。相比之下,质谱法凭借其高灵敏度和高特异性,能够有效区分结构相似的原药和代谢产物,从而成为更优的检测选择。

(4) 各类精神类药物的参考浓度范围跨度极大,对检测方法有巨大挑战;部分药物的有效浓度范围处于低至 ng/mL 级的水平,如抗精神分裂症药;而另一些药物的有效浓度范围则高达 $\mu\text{g/mL}$ 级,如抗癫痫药。这种巨大的浓度跨度对检测方法提出了极高的要求,所采用的检测方法必须具备极宽的线性范围,以确保在如此大跨度的浓度区间内检测结果的准确性和可靠性。

目前,AGNP 指南推荐进行 TDM 的精神类药物已经高达 154 种^[2]。LC-MS/MS 技术凭借能同时检测多种不同浓度的精神类原药及其代谢产物、区分血液中的结构相似物,检测准确性高等卓越性能,逐渐成为精神类药物检测的核心方法。然而,目前国内外各临床 TDM 实验室的测定结果存在较大差异,准确性和可比性都不理想,主要表现为方法间和方法内的可比性不佳。其主要原因在于检测方法尚未实现标准化^[3]。因此,要实现 LC-MS/MS 在精神类药物 TDM 中的可靠应用,建立标准化方法学迫在眉睫。

LC-MS/MS 检测精神类药物方法标准化不但是临床实验室成功应用的必要条件,也是确保在不同实验室、不同质谱仪器及不同时间,获得结果一致性和可比性的必要条件^[4]。本标准化涵盖样本采集与处理、色谱质谱条件优化、质量控制等诸多环节。旨在建立标准化的精神类药物 LC-MS/MS 检测方法,从仪器与试剂的准备、校准品和质控品的选择、质量控制管理、检测注意事项等方面提供参考,并对检测结果的临床解读与应用中的常见问题给予建议。

表 1 各种精神类药物 TDM 分析方法的特点

方法学	技术	特点
免疫法	第 1 代	优点:操作简单,自动化程度高 缺点:可能存在交叉反应,无法正确区分原药与代谢产物;不能多指标同时检测;另试剂产品少,可以检测的精神类药物品种有限
色谱法(一维液相)	第 2 代	优点:分离能力与定量能力均优于免疫法,且检测范围广 缺点:检测时间长,效率低;存在分离度问题,对于结构相似的精神类药物或其代谢产物,难以实现完全分离
色谱法(二维液相)	第 2 代	优点:分辨率比 HPLC 高,富集作用可提高灵敏度,而且检测速度比一维液相快 缺点:检测限相对较高,不适合低浓度样本;检测器动态范围较窄,不适合浓度跨度大的样本,如样本中同时有抗精神分裂症药与抗癫痫药,分析速度不如质谱
质谱法(单杆质谱)	第 2 代	优点:灵敏度高于二维液相,满足常规分析的灵敏度要求;分析速度快,适用于大量样品的快速筛查和初步分析 缺点:分离能力有限,无法区分质量数相差 $<1\text{ Da}$ 的物质,如奥氮平、去甲氯氮平等;抗干扰能力差,基质效应明显
质谱法(三重四级杆质谱)	第 3 代	优点:高特异性,高灵敏度,检测器动态范围宽,可进行多指标联检,是精神类药物 TDM 的“金标准” 缺点:仪器成本高;对技术人员要求高

6 精神类药物检测样本采集、转运与保存

6.1 采集

对于精神类药物浓度检测,红细胞中药物浓度较高,溶血样本会影响结果,不建议使用全血样本。而关于血清和血浆样本的选择,多数文献中未进行区分。血清与血浆的主要区别是不含纤维蛋白原^[7]。血浆析出纤维蛋白原后形成血清,纤维蛋白原析出时可能会吸附药物,造成血清与血浆测定结果的不同^[8-9]。2024 年,国家卫生健康委员会临床检验中心间室质量评价计划要求送检样本类型为血清^[10]。为保证各机构检测结果的一致性,建议优先选择新鲜或冷冻的血清样本进行检测。

2 共识制订的方法

本共识的撰写和制定流程参考了 2015 年发布的《世界卫生组织指南制定手册》。在形成专家共识推荐意见时,采用德尔菲法。具体而言,按照既定的专家遴选标准确定咨询专家后,通过结构化的方式收集专家意见。随后,运用统计学方法计算肯德尔和谐系数及其显著性,以确保结论的一致性和可靠性。最终,基于上述过程确定专家共识推荐意见。

3 共识注册

本共识已在国际实践指南注册平台(International Practice Guidelines Registry Platform, <http://guidelines-registry.cn/>)注册(注册号:PREPARE-2024CN1259)。

4 共识工作组

本共识工作组由共识指导专家、编写专家、外审专家、执笔人和秘书组构成。共识工作组涵盖医学检验、药理学、临床医学、护理学、统计学等不同领域的专家。

5 药物分析技术的发展与精神类药物 TDM 技术的选择

测定生物样本中药物浓度(血药浓度、尿药浓度、其他组织液药物浓度)的分析技术主要有免疫学检测技术、色谱分析、LC-MS/MS 等,从药物专属性上推荐采用高效液相色谱法(HPLC)和 LC-MS/MS。综合考量精神类药物的上述复杂的特点,LC-MS/MS 展现出较大的优势,进而在众多检测方法中脱颖而出。LC-MS/MS 集成了液相色谱出色的分离性能与质谱超高的检测灵敏度两大优势,既能依据不同极性精细分离药物及代谢产物,又能在极宽的浓度范围内精准定量,还能实现多种药物同时检测,已经成为精神类药物临床检测的首选技术。各种精神类药物 TDM 分析方法的特点见表 1^[5-6]。

建议 1:LC-MS/MS 具有高特异性、高灵敏度,动态线性范围宽,并且能同时检测多种精神类药物,建议将其作为测定药物浓度的首选分析方法。

血清采集可以使用不含添加剂的红色普通血清管,或者添加了促凝剂(二氧化硅或玻璃微粒)与分离凝胶的黄色血清管,需尽量避免溶血、脂血、黄疸等情况的出现。需要注意的是,有文献指出,脂水分配系数($\log P$) >3 的药物(氯氮平、西酞普兰、舍曲林等)可能被分离凝胶吸收^[11-12],即分离凝胶可能对于该类物质有吸附作用或影响,尤其是在储存时间较长且样本量较少的情况下,血清分离凝胶可能因缓慢吸附而导致药物浓度降低^[13-14]。因此,若需要长期保存,建议使用红色血清管采集标本。

6.2 转运

根据《临床化学检验血液标本的采集与处理(WS/T 225—

2024)》的建议,标本采集后应尽可能在短时间内运送至实验室,除非明确要求需要冷藏,否则所有标本都应在室温(20~25℃)下运输^[7]。对于远距离(如在不同医疗机构或同一医疗机构的不同地点,无法通过人力或自动传输系统在短时间内送达)采集的标本,其稳定性决定了从采集地点到检测地点的运输条件。未经离心的全血标本应及时送达实验室,并尽快进行血清/血浆分离,以保证被测物稳定。如果无法满足此要求,则应在采集地点对标本进行离心,将血清或血浆与细胞分离并保存在适当条件下。

6.3 保存

对于大多数精神类药物检测样本,如《临床化学检验血液标本的采集与处理(WS/T 225—2024)》中建议所示,采样后已经分离的血清应在8h内及时完成检测,若无法在8h内完成检测,应转入2~8℃冰箱保存^[7]。若检测项目无法在48h内完成,需要长期放置,标本应放于-20℃保存。且标本不可反复冻融,最好不要超过3次,反复冻融会引起分析物变质^[15]。

部分不稳定的精神类药物,如安非他酮和哌甲酯,对光或氧敏感。对于这类药物的测定,标本必须在采血、离心后立即冷冻,以保持稳定^[2]。除上述药物外,奥氮平、齐拉西酮、奥卡西平、佐匹克隆等药物也不太稳定,检测结果可能受到保存条件与时间的影响,需要特殊关注^[16]。

标本的采集、处理、运送和保存方式应遵照检测实验室的要求,以保证标本的完整和分析物的稳定。检验后的原始样本要按序摆放,注明日期并加盖,分区进行冷冻保存,以备复查和有争议申诉时复核。

建议2:药物浓度监测优选血清样本,脂水分配系数(logP)>3的药物建议采用红色血清管。需对来自文献报道或试剂说明书的样本保存条件进行验证,或自建可接受的样本保存条件。如实际工作中有检测血浆样本的需求,也必须验证血浆样本的稳定性。

7 样本采集时间

采血时间:血样的采集时间与检测结果的最终解释密切相关,多数精神类药物需连续恒速给药或分次恒量给药,药物在达到稳态前在体内的浓度会逐渐升高,在经过5~7个半衰期后可达稳定,此时药物吸收速度和消除速度达到平衡,血药浓度相对稳定在一定水平,建议在达到稳态后采血。在药物达到稳态前进行的采样监测,不能反映药物在体内的最终持续状态,往往监测意义不大,而且易误导临床用药决策。

稳态TDM采血时间要求可参照《中国精神科治疗药物监测临床应用专家共识(2022年版)》^[17]:(1)消除半衰期>12h的精神类药物,如每日早晨服用1次,建议达稳后清晨服药前采血。对于晚间服药的患者,几乎所有浓度-效应关系研究的采血时间均难以严格做到在谷浓度采血,而是选取服药后10~14h的消除相作为采血时间。(2)消除半衰期在4~12h的精神类药物,TDM采血时间以及末次服药时间应相对固定,以获得较稳定的TDM结果。(3)消除半衰期<4h的药物,存在特殊指征需要进行TDM时,则应测定其峰浓度,而非谷浓度。(4)怀疑药物中毒的患者,无需考虑采血时间点,即时进行检测。(5)长效制剂只能在下次给药前的时间点获得血药浓度,建议在下一注射前采血。

建议3:根据药动学理论,药物固定剂量治疗5~7个半衰期后可以获得稳态浓度(以下简称为“达稳”)。除怀疑中毒需采血急查或部分药物需在峰浓度采血外,一般应在达稳后,下次服药前30min内采血,以获得稳态谷浓度。大多数精神类药物的半衰期在12~36h,故达稳时间通常为1周。例外情况包括利培酮、齐拉西酮和奥卡西平等,其半衰期约为6h;阿立哌唑的半衰期约为72h;氟西汀及其活性代谢产物去甲氟西汀的半衰期为4~16d;对于半衰期较短或者较长的药物,可视具体情况估算达稳时间。对于采用抗精神病药的长效制剂治疗的患者,可在下一次注射前采血。常见精神类药物采血时间建议见表2。

表2 常见精神类药物的半衰期及采血时间建议

药品名称	半衰期	达稳时间/d	建议监测	建议采血时间
奥氮平	30~60 h	7~13	谷浓度(注:服药前30 min内)	固定剂量服药至少7 d,第8日采血
氯氮平	12~16 h	3~4	谷浓度(注:服药前30 min内)	固定剂量服药至少7 d,第8日采血
利培酮	2~4 h	1~2	谷浓度(注:服药前30 min内)	固定剂量服药至少7 d,第8日采血
帕利哌酮	17~23 h	4~7	谷浓度(注:服药前30 min内)	固定剂量服药至少7 d,第8日采血
阿立哌唑	60~80 h	13~17	谷浓度(注:服药前30 min内)	固定剂量服药至少13 d,第14日采血
氨磺必利	12~20 h	3~6	谷浓度(注:服药前30 min内)	固定剂量服药至少6 d,第7日采血
喹硫平	6~11 h	2~3	谷浓度(注:服药前30 min内)	固定剂量服药至少3 d,第4日采血
N-脱烷基喹硫平	10~13 h	2~3	谷浓度(注:服药前30 min内)	固定剂量服药至少3 d,第4日采血
氯丙嗪	15~30 h	4~7	谷浓度(注:服药前30 min内)	固定剂量服药至少7 d,第8日采血
齐拉西酮	4~8 h	2~3	谷浓度(注:服药前30 min内)	固定剂量服药至少3 d,第4日采血
氟哌啶醇	12~36 h	5~8	谷浓度(注:服药前30 min内)	固定剂量服药至少7 d,第8日采血
舒必利	8~14 h	2~3	谷浓度(注:服药前30 min内)	固定剂量服药至少3 d,第4日采血
鲁拉西酮	20~40 h	5~8	谷浓度(注:服药前30 min内)	固定剂量服药至少7 d,第8日采血
丙戊酸	11~17 h	3~5	谷浓度(注:服药前30 min内)	固定剂量服药至少5 d,第6日采血
奥卡西平	5 h	1~2	谷浓度(注:服药前30 min内)	固定剂量服药至少3 d,第4日采血
10-羟卡马西平	10~20 h	3~5	谷浓度(注:服药前30 min内)	固定剂量服药至少3 d,第4日采血
舍曲林	22~36 h	5~8	谷浓度(注:服药前30 min内)	固定剂量服药至少7 d,第8日采血
艾司西酞普兰	27~32 h	6~7	谷浓度(注:服药前30 min内)	固定剂量服药至少7 d,第8日采血
文拉法辛	4~14 h	1~3	谷浓度(注:服药前30 min内)	固定剂量服药至少3 d,第4日采血
去甲文拉法辛	10~17 h	3~4	谷浓度(注:服药前30 min内)	固定剂量服药至少3 d,第4日采血
帕罗西汀	12~44 h	3~9	谷浓度(注:服药前30 min内)	固定剂量服药至少7 d,第8日采血
氟西汀	4~6 d	20~30	谷浓度(注:服药前30 min内)	固定剂量服药至少20 d,第21日采血

8 样品前处理

8.1 液液萃取(LLE)、固相萃取(SPE)和蛋白沉淀(PP)的应用

样品的前处理主要涉及分析物的分离和富集,是生物样本中药物分析至关重要的一步。理想的前处理过程应简单、快速、经济,且重现性好、回收率高,还没有降解物。对于血清、血浆等常规基质,一般采用LLE、SPE、PP 3种主要的样品前处理技术。LLE是一种传统的前处理技术,操作繁琐费时,但成本

低廉且萃取效率高,常用于HPLC法检测药物浓度;SPE高效、重现性好,自动化程度高,适合含量低、代谢产物成分复杂的药物检测,但萃取小柱价格昂贵,加大了患者的医疗负担;PP法最经济简便,但基质效应明显,临床上常通过稀释提取物来降低基质效应,适合临床样本中含量较高的外源性药物浓度监测,目前PP是精神类药物TDM最常用的前处理方法。各种方法的优缺点见表3^[5,18-20]。

表3 质谱前处理中不同方法的优缺点汇总

项目	LLE法	PP法	SPE法
优势	适用于非极性至中等极性的药物,可以起到富集浓缩效果,能降低基质效应	适用于包括药物在内的小分子物质,操作简便、成本低、易于实施	可检测极性至非极性多种类型化合物,适用于检测灵敏度低的物质
不足	(1)难以实现多种药物的同时定量;(2)不适用于亲水性药物;(3)耗时长	(1)处理后的样本仍然有较多干扰物,长时间检测可能会对色谱柱和仪器的状态产生影响,所以需要色谱柱和仪器进行定期维护;(2)样本浓度被稀释,不适用于浓度低的目标物和质谱响应偏低的情况	操作繁琐,耗时长、成本高

常见蛋白沉淀剂有酸、金属盐、中性高浓度盐以及有机溶剂,在进行PP时,需要充分考虑药物与蛋白的结合情况,选择合适的沉淀剂和沉淀条件,以确保药物能够从蛋白结合状态中充分释放出来,准确测定药物的总浓度。许多精神类药物具有较高的蛋白结合率,如抗精神分裂症药阿立哌唑、齐拉西酮等,蛋白结合率高达99%。对于蛋白结合率高的药物,优选有机溶剂PP法。采用乙腈、甲醇等有机溶剂,不但沉淀效果好,蛋白质沉淀率可达到90%,且对药物影响小,能保持药物的化学结构和性质不变。

由于PP法仅能去除蛋白、不能去除其他内源性杂质。因此,在选择PP法时,建议对色谱柱和设备进行定期维护。

建议4:PP法适用于小分子化合物,尤其适用于高通量且对灵敏度要求不高的外源性药物浓度监测,使用LC-MS/MS法进行精神类药物浓度检测时,样本前处理方法优先选择有机溶剂PP法。

8.2 磁珠法的应用

在质谱法检测的前处理中,磁珠法是近年来才开始应用的技术,主要原理是在磁性材料表面包被固定相,在固定相上进行相应的官能团修饰,根据磁珠抓取物质的类别分为2类:一类为吸附目标分析物的磁珠,称为富集磁珠;另一类为吸附样品中杂质的磁珠,称为净化磁珠。净化磁珠的原理为磁珠与蛋白沉淀物理结合、静电吸附和配位结合,从而达到净化样品的作用。对于种类繁多的精神类药物,一般应用净化磁珠,无需离心即可实现蛋白沉淀的效果。

磁珠法前处理灵活度高,操作更简单方便,能够极大地提高样本前处理的自动化水平^[21]。目前的磁珠法提取过程在样本和内标加入阶段还需人工加入,但后续有望实现完全自动化^[22]。磁珠法的缺点是较为依赖仪器,特殊材料制成的磁珠成本较高,另外磁珠残留也是目前面临较多的一个问题。

建议5:磁珠法有望提高样本前处理的自动化水平,但需要考虑磁珠残留及成本的问题。实验室可以根据自身需求选用磁珠法,试剂盒需经过性能验证,合格后方可使用。

9 校准品的设置与应用

9.1 校准品基质选择

校准品基质应尽可能与临床样本相似,从而最大程度降低基质效应。对于精神类药物这类外源性分析物,《液相色谱-质

谱临床应用建议》中建议,不含分析物的生物体液可作为最佳的标准品基质^[23]。而《中华人民共和国药典:四部》(2020年版)中则要求标准曲线基质应该与目标试验样本基质相同,即人血清或血浆基质^[24]。当难以获得相同的基质时,可以采用适当基质替代,并对其基质效应进行评估。评估方法有多种,如比较校准品与新鲜(或冰冻)血清的测定结果。因为通常认为测定新鲜(或冰冻)血清无基质效应,如果校准品与新鲜血清的测定结果差异较大,则可能存在基质效应。同时,也可以参考其他实验室的使用经验或者相关的研究报告来评估校准品的基质效应。

建议6:校准品建议优先选择不含待测分析物的人血清或血浆样基质,如果人血清或血浆经过了透析或超滤法处理,则需要进行基质效应验证试验。若无法获得人血清或血浆基质,建议选用生物体液(如牛血清)替代,选用非人源基质时同样需要进行基质效应及加样准确度的评估。

9.2 校准品溯源

在LC-MS/MS检测中,溯源性保证了校准品的正确赋值和检测结果的准确性,而校准品的溯源性必须通过已有的参考方法或参考物质给予保证。

对于本共识中涉及的精神类药物,可以选择纯度高的校准品用于标准曲线的建立,或选择具有明确溯源信息的参考物质,如有证标准物质作为配制标准品的参考物质,有证标准物质的赋值可溯源至参考方法,可用于评估检测的准确性。标准物质使用前,应根据分析证书确认标准物质的纯度,并明确储存条件、失效日期和批号^[4]。

对于一些新上市、可能无法获得有证标准物质的精神类药物,实验室应参考美国临床和实验室标准化协会(CLSI)EP30文件^[25]评估校准品的特性、纯度、均一性、稳定性及互通性,并制定相关评估程序^[26]。

建议7:校准品的定值,必须通过现有的较高级别的参考测量程序和参考物质,以保证其溯源性。实验室应优先溯源至国家或国际较高级别且商品化的有证标准物质,若不可获得,可选择溯源至低一级别的参考物质或厂家提供的标准物质,厂家提供的标准物质优选二类试剂产品。

9.3 标准曲线的设置

在临床实践过程中,标准曲线的浓度范围和校准品数量主

要取决于参考范围和临床需求^[23]。一般情况下,标准曲线至少要覆盖 95% 的患者样品的浓度,最好能覆盖 99% 的患者。浓度在标准曲线范围之外的患者样品需要稀释后重做才能发布具体数值,若未稀释则需要发布“大于定量上限”。所以,线性范围大可以降低复查率。精神类药物属于外源性物质,有部分患者的浓度会超过警戒值,甚至超过警戒值的 2 倍。为降低复查率,建议线性范围的定量检测上限为警戒值的 2 倍以上。定量检测下限宜低于治疗参考浓度范围下限的 1/4。若没有治疗参考浓度范围,可根据临床样品的实际浓度分布确定定量检测上限与定量检测下限。

由于精神类药物 TDM 标准曲线的线性范围跨度较大,且质谱离子源的气体、温度、实验室的温度和湿度等均会影响质谱信号的强度变化,建议使用 4~6 个浓度水平的标准品建立标准曲线,同时检测双空白样本(不含内标和空白含内标样本)确保准确性和精密度^[23-24]。

建议 8: 根据线性范围设置 4~6 个浓度水平的标准品建立标准曲线,并同时检测双空白样本(不含内标和空白含内标的样本)。建议线性范围的定量上限为警戒值的 2 倍以上。定量下限宜低于治疗参考浓度范围下限的 1/4。如果没有治疗参考浓度范围,可根据临床样品的实际浓度分布确定定量检测上限与定量检测下限。

9.4 标准曲线检测频率与应用

采用 LC-MS/MS 进行精神类药物浓度检测过程中的影响因素较多,如样品提取过程、人员取样差异、批次间提取效率差异、进样过程、环境温度、仪器状态、进样体积、基质效应等,均可能导致不同分析批的结果出现一定差异,因此建议每个分析批均进行至少 1 次标准曲线的检测,若实验室的定标频率能保证检测质量,则可视具体情况而定^[23]。定量下限的回算浓度应在标示浓度的 $\pm 20\%$ 以内,其他水平应在标示浓度的 $\pm 15\%$ 以内^[24]。

建议 9: 建议在每个检测批次前运行标准曲线,若实验室的定标频率能保证检测质量,则可视具体情况而定。建议检测每个校准品浓度检测值与理论值的偏倚,可接受范围建议设置为 85%~115%,定量检测下限浓度点为 80%~120%。

10 质量控制

实验室使用不同的仪器、试剂、色谱柱,或者人员变化,都可能导致检测系统的变化,只有对整个环节做好质量控制,并形成完善的质量管理体系,才能更好地保证检验结果的准确性和可比性。为保证检测系统的稳定可靠性,确保每批临床样品检测结果的可信度,实验室应按照《临床检验定量测定室内质量控制(WS/T 641—2018)》标准实施室内质量控制^[27]。

10.1 室内质控品的设置

对于多种精神类药物分析的血清 LC-MS/MS 测量程序,实验室除了做好人员培训及能力评估、样品管理、试剂管理、仪器管理等方面外,同时应使用质控品对检测环节进行监控。

按照《临床检验定量测定室内质量控制(WS/T 641—2018)》的要求,室内质控品“应与患者待测样本具有相似或相同的基质,质控品应均一和稳定,如条件允许,可储存 1 年或以上的用量。瓶间变异性应小于分析系统的变异。如果没有商

品化质控品,实验室可以自制质控品,自制质控品的均匀性和稳定性应进行评估。所选质控品浓度应位于临床有意义的浓度范围内。若使用定值质控品,使用说明书上的原有标定值只能作为参考,必须由实验室作充分测定来确定暂定和常用均值以及标准差”。

精神类药物浓度范围跨度较大,警戒值与参考浓度范围基本相差 2 倍以上,故建议设置 3 个浓度质控品,低浓度质控品浓度不高于定量下限浓度的 3 倍,中浓度质控品浓度在标准曲线范围中部附近,高浓度质控品在标准曲线范围上限的 75%~85%处。

建议 10: 实验室应优先选择质量可靠、与患者标本基质一致的商品化质控品,建议最少设置 3 个浓度质控品,浓度分别为不高于 3 倍定量限、标准曲线范围中部附近、定量上限的 75%~85%。如果没有商业化质控品,实验室可以自制质控品,并建立标准作业程序对其配置和质量控制进行要求。

10.2 质控频率与接受标准

建议使用配套质控品;如果使用非配套质控品,应评价其质量和适用性。在开始室内质量控制时,各实验室应对新批号质控品的各个测定项目自行确定均值。均值必须在实验室内使用自己现行的检验程序进行确定。定值质控品的标定值只能作为确定均值的参考,通常实验室确定的质控品均值宜在定值质控品的允许范围内。暂定均值与常用均值的设立可参考《临床检验定量测定室内质量控制(WS/T 641—2018)》。

每个分析批次内必须检测质控品,质控品的数量建议为当批样品检测总数量的 5%以上,或至少每个浓度双重样品,两者中取数目更多者。根据具体情况,可适当增加或减少质控品数量。通常将质控品放在该批次待测样本检测的开始、中间和结束处,以保证样品分析结果的质量。进行质控品批号更换时,应在旧批号质控品使用结束前,对新、旧批号质控品同时测定,确定新批号质控品的均值和标准差^[28]。质控样本批内变异系数和批间变异系数一般不得超过 15%^[29-30]。

建议 11: 实验室应自行确定质控品均值,建立质控方案、失控规则和处理措施。日常使用中,应在每个分析批前、中、后均运行质控样本,质控品允许不精密度一般不得超过 15%。

11 内标物的选择

同位素内标及要求: LC-MS/MS 分析过程中的内标物可用于校正基质效应以及样本前处理、色谱分离和离子化过程引入的偏差,有助于提高定量分析的准确度和精密度。内标与分析物暴露在相同的基质成分中,使用分析物与内标的响应比值进行定量可以校正可能存在的基质效应,减少分析过程中基质效应的影响^[31]。外标法易受前处理方案、人员操作和仪器状态等的影响,不能很好地矫正检测偏差,不建议使用。

部分药物对化学结构相似性的要求相对较低,如抗菌药物,只要内标物在分析过程中的行为与目标药物相近,能起到校正作用即可,在结构上允许存在一定差异。精神类药物作用于神经系统,对药物的化学结构与活性关系要求严格,不同结构可能导致药效和毒性差异巨大。如检测奥氮平浓度时,需使

用奥氮平-d8 作为内标,其与奥氮平除了同位素标记位置外,化学结构完全一致。因此,使用 LC-MS/MS 进行精神类药物浓度监测时,推荐尽可能使用非放射性稳定同位素标记物作为内标,且每个药物都应检测对应的同位素内标。虽然同位素内标价格稍贵,不易获得,但因其具有与待测物近似的物理化学性质,离子化效率与待测物相对一致,同时具有不同的质荷比 m/z ,因此可在质谱中被区分出来,能起到极好的校准补偿作用,使分析结果具有更好的精密度和准确性^[24]。

使用同位素内标,建议其相对分子质量比目标分析物至少大 3,以减少同位素的干扰。化学纯度 $\geq 98\%$,同位素标记纯度 $\geq 97\%$,不发生同位素交换反应,且稳定性及安全性满足要求^[26,28]。建议优先使用氘标类似物作为内标^[2]。

内标需要加入到所有标准品、质控品和待测标本中,且应在提取或纯化步骤之前或同步加入。加入内标物后需静置足够长的时间,以平衡内标物与结合蛋白的相互作用,抵消因蛋白结合而导致的检测浓度偏低。每个样品内标峰面积不同是可接受的,但实验室在性能验证时应建立样品之间内标峰面积变动的最大可接受范围。样品内标峰面积回收率出现明显降低,提示前处理效率低或存在其他可导致离子抑制的干扰物或存在干扰内标定量离子对的杂质峰。对于内标峰面积比前后样品少 2/3 或 50% 的样品,应复检。明显升高的回收率提示内标峰包含干扰峰,也需复检。可通过内标峰面积随进样量变化作图,识别过低或过高的回收率^[26]。

建议 12:为矫正检测偏差,建议选用与待测精神类药物具有相似结构和离子化性质的稳定同位素标记物作为内标,实验室应日常监测每个待测精神类药物的内标峰面积在标准品、质控品及标本间的波动,建立内标峰面积波动的最大可接受范围,对于内标峰面积出现明显异常的样本应复检。

12 能力验证/室间质量评价

方法验证和室间质量评价问题:由于各实验室环境条件、仪器设备配置、人员水平相差大,因此,无论是使用商品化试剂盒还是实验室自建方法,在开始精神类药物 LC-MS/MS 临床检验前,必须先对采用的检测方法进行性能验证,验证通过后方可用于临床样本的检测。性能验证内容及要求可参考《液相色谱串联质谱临床检测方法的开发与验证》^[30]、《中华人民共和国药典:四部》(2020 年版)生物样品定量分析方法验证指导原则^[24]、《定量检验程序分析性能验证指南》(WS/T 408—2024)^[32] 以及 CLSI C62-A 文件^[33]。建议至少包括特异性、选择性、检测限、线性、精密性、正确度、基质效应、稳定性等。

实验室还应定期(1~2 次/年)参加国家卫生健康委员会

和(或)省级临床检验中心组织的精神类药物 TDM 能力验证计划,无能力验证计划的项目需定期(2 次/年)进行实验室间比对,并应优先选择通过 ISO15189 认可的实验室,以保证实验室间结果的一致性。在比对结果出现较大偏差时,应对检测方法进行重新验证。

建议 13:实验室开展检测前,应对检测方法进行性能验证,建议至少包括特异性、选择性、检测限、线性、精密性、正确度、基质效应、稳定性等。方法开展后,定期(1~2 次/年)参加国家卫生健康委员会和(或)省级临床检验中心组织的精神类药物 TDM 能力验证计划。若国家卫生健康委员会和(或)省级临床检验中心未开展该项目的室间质评,可自行与其他机构实验室进行实验室间比对,要求与同级别或更高级别的医疗机构实验室比对,方法学或仪器型号相同。

13 临床决策建议

TDM 结果解读:TDM 除了获得检测的数据结果,更重要的是通过结果解读给出合理的药物调整建议,以保障患者用药安全、有效、经济和适宜。

进行结果解读前,应首先排除因给药方式及时间不适宜、采样方式及时间不适宜、样品保存与转运不当、实验室检测等因素导致的检测结果异常^[34]。其次应明确监测目的,若有特殊监测指征,则需要阐明,以提供针对性的解读。

结果解读应依据参考区间,综合药物治疗效果、安全性、用药依从性及药物吸收因素等方面进行考虑。必要时可利用药动学、药效学、临床药物治疗学、遗传药理学等知识,详细分析检测结果产生的原因。

参考区间是 TDM 指导药物治疗的目标浓度范围,是结果解释的重要依据,低于下限浓度很可能治疗无效,而高于上限浓度则耐受性降低或疗效不太可能进一步提高,建议参照 AGNP 发布的《神经精神药理学治疗药物监测共识指南:2017 版》和《中国精神科治疗药物监测临床应用专家共识(2022 年版)》获得。需要注意的是,治疗参考浓度范围是基于群体的指导性范围,使用统计学方法确立,并不一定适用于所有患者,部分患者也有可能会在治疗参考浓度范围以外的浓度获得最佳治疗效果。

此外,2017 年后上市的新药,现有文献中尚未涵盖其参考区间,如布南色林、哌罗匹隆等,实验室可参照 CLSI EP28-A3C 文件^[35]推荐的方法和程序,建立合适的参考范围,用于指导临床解读。

建议 14:实验室应结合患者临床信息、样本采集、方法性能与临床预期用途进行精神类药物浓度监测结果的解读和出具报告,依据参考区间进行结果解读的建议见表 4。

表 4 精神类药物浓度检测结果解读建议

项目	治疗参考浓度范围		实验室警戒浓度	
	低于下限	范围内	高于上限	超过
临床意义	可能治疗无效	疗效好,不良反应少	疗效不再增加,不良反应增加	不良反应大幅增加
可能原因	剂量不足;未达稳态;肝药酶快代谢;服药依从性差;合用有相互作用的药物;吸烟;营养状态(影响蛋白结合率);是否有消化系统疾病(影响吸收)	合适剂量	剂量过高;服药后采血;肝药酶慢代谢;合用有相互作用的药物;肾功能不全;营养状态(影响蛋白结合率);是否有消化系统疾病(影响吸收)	与强肝药酶抑制剂合用;大量服药;炎症(尤其对氯氮平、奥氮平、利培酮有较大影响);营养状态(影响蛋白结合率);是否有消化系统疾病(影响吸收)
常规处理措施	增加剂量;达稳后复查;加强依从性教育;更换药物治疗方案	维持剂量不变	降低剂量;谷浓度复查;更换药物治疗方案	减量;对症治疗

精神类药物血清 LC-MS/MS 检测在患者剂量调整、用药依从性判断等方面起着重要作用。本共识通过文献调研、专家咨询进行问题收集,重点对精神类药物血清 LC-MS/MS 检测标准化方法学的建立与检测的全流程进行了详细阐述,包括血样的采集、储存、LC-MS/MS 分析方法建立、质量控制、TDM 结果解读等。同时,对于精神类药物浓度监测的临床应用常见问题给出了针对性建议,以供参考。本共识旨在推动我国精神类药物 LC-MS/MS 检测方法及流程的标准化进程,提高检测质量及结果的一致性,解决目前临床应用中遇到的问题。

14 利益冲突

文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突。

执笔组成员

李 洁(天津市安定医院/天津医科大学精神卫生中心)、徐广明(天津市安定医院/天津医科大学精神卫生中心)、栗克清(河北省第六人民医院/河北省精神卫生中心)、缪雨燕(苏州大学附属第一医院)、王春革(天津市眼科医院)、岳伟华(北京大学第六医院)、刘虎威(北京大学、中国分析测试协会监事会)、刘华芬(南京医科大学、凯莱谱科技股份有限公司)、张继华(天津市安定医院/天津医科大学精神卫生中心)、王岩萍(天津市安定医院/天津医科大学精神卫生中心)

专家组成员(按姓氏汉语拼音排序)

白福臣(赤峰市安定医院)、曹 阳(天津医科大学附属第二医院)、曾环思(深圳市康宁医院)、常素华(北京大学第六医院)、陈 冲(天津市人民医院)、陈 凯(天津市北辰医院)、陈添彬(福建医科大学附属第一医院)、陈子春(宁德市医院)、葛 鹏(天津医科大学肿瘤医院)、果 伟(北京安定医院)、侯 敏(天津市胸科医院)、胡 佳(石家庄市第八医院/石家庄市精神卫生中心)、李德来(天津市北辰中医院)、李国飞(中国医科大学附属盛京医院)、李宏峰(天津市中医药研究院)、李惠玲(北京朝阳医院)、李鹏飞(首都医科大学附属北京安定医院)、李 强(天津市河北第二医院)、李 申(天津市安定医院/天津医科大学精神卫生中心)、李正翔(天津医科大学总医院)、林 萍(上海市精神卫生中心)、林 铮(浙江大学医学院附属第二医院)、刘太秀(山东省戴庄医院)、龙 鲸(天津市安定医院/天津医科大学精神卫生中心)、马晓慧(天津天士力集团研究院)、门剑龙(天津医科大学总医院)、任 丽(天津医科大学肿瘤医院)、任真奎(贵州省第二人民医院)、尚德为(广州医科大学附属脑科医院)、苏卫东(天津市第四中心医院)、孙达亮(天津市安定医院/天津医科大学精神卫生中心)、孙 凌(天津市安定医院/天津医科大学精神卫生中心)、汪福意(中国科学院大学)、王国庆(天津市口腔医院)、王立娜(天津市安定医院/天津医科大学精神卫生中心)、王丽莉(天津市安定医院/天津医科大学精神卫生中心)、王晓光(武警天津市总队医院)、王晓玲(北京儿童医院)、王 莹(天津市安定医院/天津医科大学精神卫生中心)、王育梅(山东省立医院)、王志仁(北京回龙观医院)、王祖森(芜湖市第四人民医院/芜湖市精神病医院)、温学红(天津中医药大学附属第二医院)、吴 雁(天津泰达医院)、邢 丽(宁夏宁安医院)、徐 亮(天

津医学高等专科学校)、徐 瑞(中优协精准检验工委)、徐 勇(中山大学附属第八医院)、许少涵(福州市第二总医院)、颜 苗(中南大学湘雅二医院)、杨远坚(江西省精神卫生中心)、虞 梅(乌鲁木齐市第四人民医院/新疆精神卫生中心)、张爱民(天津市南开医院)、张健东(天津市第三中心医院)、张 弋(天津市第一中心医院)、张 勇(天津市安定医院/天津医科大学精神卫生中心)、周春雷(天津市第一中心医院)、周伟燕(北京医院国家卫健委临床检验中心)、朱国庆(中国科学院血液病研究所)、朱 彧(天津市第三中心医院)、邹国英(湖南省脑科医院/湖南省第二人民医院)

参考文献

- [1] HÖJLUND M, KÖHLER-FORSBERG O, GREGERSEN A T, et al. Prevalence, correlates, tolerability-related outcomes, and efficacy-related outcomes of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Psychiatry*, 2024, 11(12): 975-989.
- [2] HIEMKE C, BERGEMANN N, CLEMENT H W, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2018, 51(1/2): 9-62.
- [3] 郭琦,周伟燕,张天娇,等. 治疗药物监测样本检测质量现状和标准化构想[J]. *中华检验医学杂志*, 2021, 44(8): 674-678.
- [4] 中国老年保健医学研究会检验医学分会,中国老年医学学会检验医学分会. 液相色谱-串联质谱法检测 25-羟维生素 D 标准化专家共识[J]. *中华检验医学杂志*, 2021, 44(7): 587-595.
- [5] 李姿颖,谢洁,屈子裕,等. 基于液相色谱-串联质谱技术的治疗药物监测方法研究进展[J]. *中华检验医学杂志*, 2024, 47(3): 332-340.
- [6] 刘燕,刘丹,黄亮,等. 近 30 年治疗药物监测的趋势与热点: 基于 CiteSpace 的可视化分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(12): 1207-1213.
- [7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 临床化学检验血液标本的采集与处理: WS/T 225-2024[S]. 北京: 中国标准出版社, 2024:1-10.
- [8] 黄平,王青翠,吴洪军. 血清、血浆、红细胞内氯氮平浓度测定的临床意义[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2002, 2(5): 274-277.
- [9] KALADJIAN A, BERY B, DETURMENY E, et al. Clozapine monitoring: plasma or serum levels? [J]. *Ther Drug Monit*, 1999, 21(3): 327-329.
- [10] 国家卫生健康委临床检验中心. 临床检验室间质量评价计划(精神类治疗药物监测): NCCL-C-42[S]. 北京: 国家卫生健康委临床检验中心, 2024:1-29.
- [11] SA H, FISHER S S, K S, et al. Clozapine and norclozapine concentrations in paired human plasma and serum samples [J]. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(1): 148-150.
- [12] STEUER C, HUBER A R, BERNASCONI L. Where clinical chemistry meets medicinal chemistry. Systematic analysis of physico-chemical properties predicts stability of common used drugs in gel separator serum tubes[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 462: 23-27.

(下转第 651 页)